

F2



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 62 442 A 1**

⑤ Int. Cl.7:
C 07 D 453/02

⑳ Aktenzeichen: 101 62 442.5
㉒ Anmeldetag: 19. 12. 2001
㉔ Offenlegungstag: 3. 7. 2003

DE 101 62 442 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Luithle, Joachim, Dr., 42489 Wülfrath, DE; Böß,
Frank-Gerhard, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Erb,
Christina, Dr., 40227 Düsseldorf, DE; Flessner, Timo,
Dr., 51375 Leverkusen, DE; Hendrix, Martin, Dr.,
51061 Köln, DE; Kampen, Marja van, 40219
Düsseldorf, DE; Methfessel, Christoph, Dr., 42327
Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Monocyclische N-Aryl-amide**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von monocyclischen N-Arylamiden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung sowie neue monocyclische N-Arylamide.

DE 101 62 442 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von monocyclischen N-Arylamiden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung sowie neue monocyclische N-Arylamide.

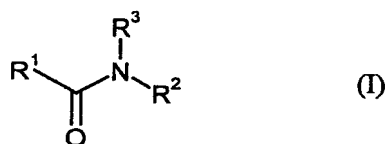
[0002] Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi and Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563–582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von $\alpha 1$ –9 und $\beta 1$ –4, γ , δ , ϵ -Untereinheiten) oder identisch ($\alpha 7$ –9) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee and Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521–546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z. B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z. B. Rezvani and Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258–267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des $\alpha 7$ -Subtyps ($\alpha 7$ -nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596–604). Der $\alpha 7$ -nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide and Leslie, *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1–16).

[0003] Bestimmte Chinuclidincarbonsäureanilide sind als Antiarrhythmika und Lokalanästhetika beschrieben (vgl. beispielsweise FR 1.566.045, GB 1 578 421 und Oppenheimer et al. *Life Sci.* 1991, 48, 977–985).

[0004] Die WO 01/60821 offenbart Biarylcarbonylsäureamide mit Affinität zum $\alpha 7$ -nAChR zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen.

[0005] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR aus.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

R^1 für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht, worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten, worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C_1 - C_6)-Alkyl substituiert ist, R^2 für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl steht, wobei Heteroaryl und Phenyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_1 - C_6)-Alkylthio substituiert sind, und

R^3 für Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl steht, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung

[0007] Bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl steht, und R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben.

[0008] Besonders bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht, und R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben.

[0009] Ebenfalls bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^2 für Thienyl, Pyridyl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkylthio substituiert sind,

und R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben.

[0010] Besonders bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^2 für Phenyl steht, wobei Phenyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkylthio substituiert ist, und R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben.

[0011] Ebenfalls bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,
und R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben.

[0012] Besonders bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

R³ für Wasserstoff steht,
und R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben.

[0013] Ganz besonders bevorzugt verwendet werden Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

[0014] Ebenfalls ganz besonders bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

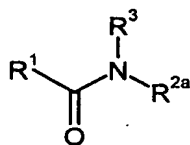
R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R² für Phenyl steht, wobei Phenyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert ist,
und

R³ für Wasserstoff steht.

[0015] Vorzugsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung verwendet.

[0016] In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

R¹ für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht,

worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,

worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist,

R^{2a} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert ist,
und

R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht.

[0017] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl steht,

und R^{2a} und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

[0018] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

[0019] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

R^{2a} für Thienyl oder Pyridyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sind,

und R¹ und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

[0020] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und R¹ und R^{2a} die oben angegebene Bedeutung haben.

[0021] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

R³ für Wasserstoff steht,

und R¹ und R^{2a} die oben angegebene Bedeutung haben.

[0022] Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

[0023] Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^{2a} für Phenyl steht, wobei Phenyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert ist,
und

R³ für Wasserstoff steht.

[0024] Die erfindungsgemäß verwendeten und erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere)

verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

[0025] Die erfindungsgemäß verwendeten und erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

[0026] Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

[0027] Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten und erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

[0028] Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

[0029] Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

[0030] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung: (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

[0031] (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0032] (C₁-C₆)-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

[0033] Der 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen ist vorzugsweise und beispielhaft: 1-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl (Isotropan), 1-Aza-bicyclo[3.3.1]nonyl (Isogranatan), 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl (Chinuclidin).

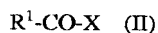
[0034] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

[0035] 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, und Pyridazinyl.

[0036] Wenn Reste in den erfindungsgemäß verwendeten und erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

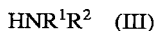
[0037] Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher R¹ die oben genannte Bedeutung hat, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),



in welcher

R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

[0038] Wenn X eine Abgangsgruppe ist, sind Chloro, Mesyloxy und Isobutyloxycarbonyloxy, besonders Chloro bevorzugt.

[0039] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Chloroform.

[0040] Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z. B. N,N'-Diethyl-, N,N',N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-

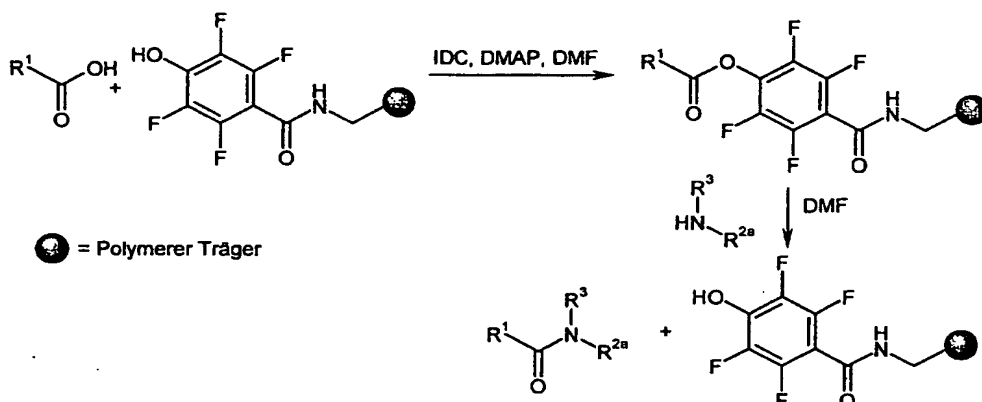
Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

[0041] Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnucleophils wie z. B. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

[0042] Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

[0043] Besonders bevorzugt ist die Kombination von N,N'-Diisopropylcarbodiimid (IDC) und Pentafluorphenol in DCM oder DMF. Der Einsatz von an Harz gebundenem Tetrafluorphenol und N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DC) ist ebenfalls besonders bevorzugt (Syntheschema 1). (Die Herstellung des an Harz gebundenen Tetrafluorphenols und dessen Einsatz erfolgt vorzugsweise gemäß Salvino et al. J. Comb. Chem. 2000, 6, 691-697.

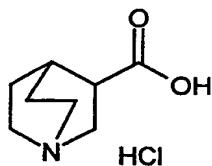
Syntheschema 1



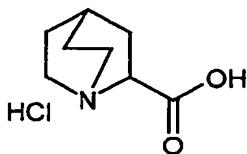
[0044] Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

[0045] Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z. B. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

[0046] So können beispielsweise Verbindungen der Formel (II) gemäß literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.



[0047] 3-Chinuklidincarbonsäure Hydrochlorid: Orlek et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 2726.



[0048] 2-Chinuklidincarbonsäure Hydrochlorid: Gassmann and Fox J. Org. Chem. 1967, 32, 480.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

[0050] Die erfindungsgemäß verwendeten und erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrneh-

- mung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimerische Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntington-sche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.
- [0051]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung von Krebsinduzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.
- [0052]** Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

- [0053]** Der [3 H]-Methyllycaconitine Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. (Neuropharmacol. 1999, 38, 679–690) beschriebenen Methode.
- [0054]** Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10% w/v) (0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonyl fluorid (PMSF), 0.01% (w/v) NaN_3 , pH 7.4, 4°C) bei 600 mm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert ($1000 \times g$, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20% w/v) und zentrifugiert ($1000 \times g$, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert ($15.000 \times g$, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2 Fraktion bezeichnet.
- [0055]** Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl_2 , 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , pH 7.4) und zentrifugiert ($15.000 \times g$, 4°C, 30 min).
- [0056]** Die P2 Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 μl (Membranproteinmenge 0.1–0.5 mg) für 2.5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1–5 nM [3 H]-Methyllycaconitine, 0.1% (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1 μM α -Bungarotoxin oder 100 μM nicotine oder 10 μM MLA (Methyllycaconitine).
- [0057]** Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na_2HPO_4 , 5 mM KH_2PO_4 , 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3% (v/v) Polyethyleneimine (PEI) eingelegt waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC_{50} -Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [3 H]Methyllycaconitine wurde die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K_i bestimmt ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L/K_D)$).
- [0058]** Anstelle von [3 H]-Methyllycaconitine können auch andere $\alpha 7$ -nAChR-selektive Radioliganden wie z. B. [125 I]- α -Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.
- [0059]** Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

- [0060]** Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.
- [0061]** Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al. NeuroReport 1998, 9, 4205–4208; Ennaceur, A., Delacour, J., Behav. Brain Res. 1988, 31, 47–59; Ennaceur, A., Meliani, K., Psychopharmacology 1992, 109, 321–330; Prickaerts, et al. Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 125–136).
- [0062]** In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d. h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das

alte und das neue, gleichlang untersucht; d. h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspektiert als das alte; d. h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest

5

[0063] Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

[0064] Erwachsene Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die totale Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d. h. ano-genitale Inspektion; Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das Juvenile herausgenommen und das Adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das Versuchstier mit Substanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Substanzgabe wird das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trial 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert

10

15

[0065] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

20

[0066] Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

25

[0067] Die Verbindungen der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

[0068] Neben den Verbindungen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

[0069] Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

30

[0070] Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

35

[0071] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

40

[0072] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

[0073] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

45

[0074] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

50

Abkürzungen

DMAP: 4-N,N-Dimethylaminopyridin

55

DMF: N,N-Dimethylformamid

DMSO: Dimethylsulfoxid

ESI: Elektrospray-Ionisation (bei MS)

HPLC: Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

LC-MS: Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie

60

MS: Massenspektroskopie

NMR: Kernresonanzspektroskopie

RT: Raumtemperatur

R_t: Retentionszeit (bei HPLC)

65

LC-MS Methode A

Gerätetyp MS:

DE 101 62 442 A 1

Micromass Quattro LCZ

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC:

HP 1100

5 UV-Detektor DAD: 208–400 nm

Ofentemp.: 40°C

Säule:

Symmetry C 18

50 mm × 2.1 mm; 3.5 µm

10	Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss (ml/min)
15		0.00	10.0	90.0	0.50
		4.00	90.0	10.0	0.50
		6.00	90.0	10.0	0.50
20		6.10	10.0	90.0	1.00
		7.50	10.0	90.0	0.50
25	A:	Acetonitril + 0.1% Ameisensäure			
	B:	Wasser + 0.1% Ameisensäure			

LC-MS Methode B

30 Gerätetyp MS:
Micromass Platform LCZ
Ionisierung: ESI positiv
Gerätetyp HPLC:
35 HP 1100
UV-Detektor DAD: 208–400 nm
Ofentemp.: 40°C
Säule:
Symmetry C 18
40 50 mm × 2.1 mm; 3.5 µm

	Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss (ml/min)
45		0.00	10.0	90.0	0.50
		4.00	90.0	10.0	0.50
50		6.00	90.0	10.0	0.50
		6.10	10.0	90.0	1.00
		7.50	10.0	90.0	0.50
55	A:	Acetonitril + 0.1% Ameisensäure			
	B:	Wasser + 0.1% Ameisensäure			

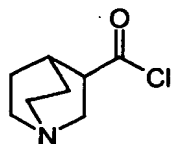
60 Ausgangsverbindungen

[0075] 3-Chinuklidincarbonensäure Hydrochlorid wurde gemäß Orlek et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 2726 hergestellt.

65

Beispiel 1A

3-Chinuklidincarbonsäurechlorid Hydrochlorid



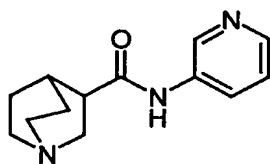
x HCl

[0076] 500 mg (2.61 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäure-Hydrochlorid werden zusammen mit 1.9 ml (26.09 mmol) Thionylchlorid 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter reduziertem Druck vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Es wird zweimal mit je 20 ml Toluol versetzt und jeweils bis zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Produkt wird direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

N-(3-Pyridinyl)chinuklidin-3-carboxamid Dihydrochlorid



x 2 HCl

[0077] 250 mg (2.57 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid Dihydrochlorid werden in 1 ml trockenem DMF gelöst. Es werden 461 mg (3.57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, katalytische Mengen DMAP (ca. 1 mg) und 112 mg (1.19 mmol) 3-Aminopyridin zugegeben. Es wird 3 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird eingengt und in Dichlormethan aufgenommen. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan, dann Dichlormethan/Ethylacetat 10 : 1, dann Dichlormethan/Methanol 10 : 1, schließlich Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 80 : 20 : 2). Das Produkt wird in wenig Methanol aufgelöst und mit einem Überschuss 1 N HCl in Diethylether versetzt. Das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: 117 mg (37% d. Th.) der Zielverbindung

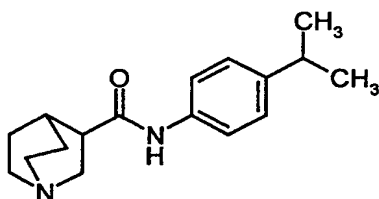
¹H-NMR (200.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.42 (s, 1H), 10.17 (br. s, 1H), 9.12 (br. s, 1H), 8.53–8.41 (m, 2H), 7.87–7.63 (m, 2H), 3.62–3.53 (m, 1H), 3.40–3.10 (m, 7H), 2.00–1.80 (m, 2H), 1.80–1.60 (m, 2H)

MS (ESIpos): m/z = 232 (M + H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode A): R_t = 0.28 min., MS (ESIpos): m/z = 232 (M + H)⁺ (freie Base).

Beispiel 2

N-(4-Isopropylphenyl)chinuklidin-3-carboxamid Hydrochlorid



x HCl

[0078] Analog der in Beispiel 1 beschriebenen Vorschrift werden 250 mg (2.57 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid Dihydrochlorid, 461 mg (3.57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, katalytische Mengen DMAP (ca. 1 mg) und 161 mg (1.19 mmol) 4-Isopropylphenyl-amin umgesetzt.

Ausbeute: 100 mg (27% d. Th.) der Zielverbindung

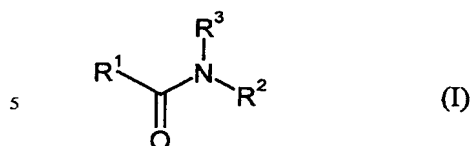
¹H-NMR (200.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.18 (s, 1H), 9.86 (br. s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.30–3.05 (m, 7H), 2.00–1.80 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 2H), 1.15 (d, 6H)

MS (ESIpos): m/z = 273 (M + H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode B): R_t = 2.56 min., MS (ESIpos): m/z = 273 (M + H)⁺ (freie Base).

Patentsprüche

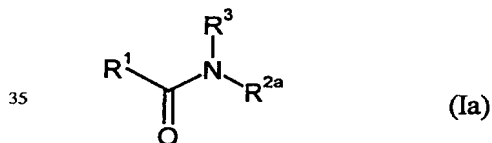
1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

- 10 R¹ für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht,
 worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,
 worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,
 und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist,
 R² für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus
 15 der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind,
 und
 R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,
 und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze,
 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung
 20 und/oder Gedächtnisleistung.
 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei
 R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,
 und R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht, R² für Thienyl, Pyridyl
 25 oder Phenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen,
 Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sind,
 und
 R³ für Wasserstoff steht.

- 30 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

- 40 R¹ für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht,
 worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,
 worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,
 und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist,
 R^{2a} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der
 45 Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert ist,
 und
 R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,
 und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.
 50 5. Verbindungen nach Anspruch 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Anspruch 4 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
 7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
 55 8. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

60

65